

Verzeichnisse

Inhaltsverzeichnis.....	i
Tabellenverzeichnis.....	v
Abbildungsverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Lungenkrebs.....	1
1.1.1 Definitionen.....	1
1.1.2 Vorkommen	1
1.1.3 Klassifikation.....	2
1.1.3.1 Pathologische Klassifikation	2
1.1.3.2 TNM-Klassifikation	6
1.1.4 Pathophysiologie	7
1.1.4.1 Initiation.....	7
1.1.4.2 Promotion.....	8
1.1.4.3 Progression	9
1.1.4.4 Invasion und Metastasierung.....	10
1.1.5 Tumorstroma	11
1.1.5.1 Angiogenese	12
1.1.5.2 Entzündungszellen.....	13
1.1.6 Therapie	17
1.1.7 Lungentumormodelle.....	18
1.1.7.1 Lewis Lung Carcinoma 1-Lungentumormodell	18
1.1.7.2 K-ras ^{LA2} -Lungentumormodell	19
1.1.7.3 SP-C-c-raf-1-BxB-23-Lungentumormodell.....	22
1.2 Pulmonale Hypertonie	24
1.2.1 Definition.....	24
1.2.2 Vorkommen	24
1.2.3 Klassifikation.....	25
1.2.4 Pathophysiologie	26
1.2.5 Therapie	30

1.2.6	Immunzellen bei pulmonaler Hypertonie	31
1.2.6.1	T-Lymphozyten	32
1.2.6.2	Makrophagen	33
1.2.6.3	Dendritische Zellen	33
1.3	Vom Lungentumor zur pulmonalen Hypertonie	34
1.3.1	Thrombembolien	34
1.3.2	Tumorzellembole	36
1.4	Ziel der Arbeit	39
2	Material und Methoden.....	40
2.1	Material	40
2.1.1	Versuchstiere	40
2.1.2	Tierversuchsgenehmigung	41
2.1.3	Humanes Donormaterial	41
2.1.3.1	Ethische Stellungnahme	41
2.1.3.2	Patientenangaben	42
2.1.4	Material und Geräte für Zellkultur	43
2.1.4.1	Verbrauchsmaterialien	43
2.1.4.2	Zellen, Medien und Substanzen	43
2.1.4.3	Systeme und Geräte	44
2.1.5	Material und Geräte für Tierexperimente	44
2.1.5.1	Verbrauchsmaterialien	44
2.1.5.2	Injektionslösungen und Substanzen	46
2.1.5.3	Systeme und Geräte	46
2.1.6	Material und Geräte für Histologie	48
2.1.6.1	Verbrauchsmaterialien	48
2.1.6.2	Lösungen, Kits und Antikörper	48
2.1.6.3	Systeme und Geräte	51
2.2	Methoden	52
2.2.1	Kultur von Lewis Lung Carcinoma 1-Zellen	52
2.2.1.1	Subkultivierung und Trypsinierung	52
2.2.1.2	Kryokonservierung	53
2.2.1.3	Revitalisierung	54
2.2.2	Intravenöse Applikation von LLC1-Zellen in die laterale Schwanzvene	55
2.2.2.1	Vorbereitung der LLC1-Zellsuspension	55
2.2.2.2	Intravenöse Injektion in die laterale Schwanzvene	56
2.2.3	Echokardiographie	57
2.2.3.1	Aufteilung der Tiergruppen	57

2.2.3.2 Zeitpunkt der echokardiographischen Untersuchungen	58
2.2.3.3 Echokardiographische Verlaufskontrolle und erhobene Parameter	60
2.2.4 Hämodynamische Messung am Ganztier	63
2.2.4.1 Vorbereitung und Narkose	63
2.2.4.2 Messungen des systolischen rechtsventrikulären Blutdrucks und des systemisch arteriellen Blutdrucks	64
2.2.4.3 Auswertung des aufgezeichneten systemisch arteriellen und systolisch rechtsventrikulären Blutdrucks	66
2.2.4.4 Probenentnahme	66
2.2.5 Histologie	68
2.2.5.1 Fixierung der entnommenen Organproben	68
2.2.5.2 Entwässerung, Einbetten und Schneiden des Gewebes	69
2.2.5.3 Färbeprotokolle	70
2.2.6 Histologische Auswertung	79
2.2.6.1 Bestimmung des Tumor-Areals und Nicht-Tumor-Areals	79
2.2.6.2 Anzahl der vermessenen Gefäße	80
2.2.6.3 Morphometrische Analyse der medialen Wandstärke	80
2.2.6.4 Morphometrische Analyse des Muskularisierungsgrades	81
2.2.6.5 Bestimmung der vaskulären Zellzahlen CD3-, CD68- und CD209-positiver Zellen	82
2.2.6.6 Analyse des Kollagengehalts des rechten Ventrikels	82
2.2.7 Statistische Auswertung	83
3 Ergebnisse	84
3.1 Tierexperimentelle Studien	84
3.1.1 LLC1-Lungentumormodell	84
3.1.1.1 Allgemeinbefinden und klinische Befunde	84
3.1.1.2 Echokardiographie	86
3.1.1.3 Invasive Untersuchung	89
3.1.1.4 Histologische Auswertung	92
3.1.2 K-ras ^{LA2} -Lungentumormodell	97
3.1.2.1 Allgemeinbefinden und klinische Befunde	97
3.1.2.2 Echokardiographie	98
3.1.2.3 Invasive Untersuchung	101
3.1.2.4 Histologische Auswertung	104
3.1.3 SP-C-c-raf-BxB-23-Lungentumormodell	109
3.1.3.1 Allgemeinbefinden und klinische Befunde	109
3.1.3.2 Echokardiographie	111

3.1.3.3 Invasive Untersuchung	114
3.1.3.4 Histologische Auswertung	117
3.2 Humane histologische Studie	122
3.2.1 Histologische Begutachtung	122
3.2.2 Gefäßmorphometrie	123
3.2.3 Quantifizierung von Immunzellen in den pulmonalen Gefäßwänden.....	128
3.2.3.1 Quantitative Bestimmung CD3-positiver T-Lymphozyten.....	128
3.2.3.2 Quantitative Bestimmung CD68-positiver Makrophagen.....	131
3.2.3.3 Quantitative Bestimmung CD209-positiver dendritischer Zellen	133
4 Diskussion.....	135
4.1 Wahl der Tiermodelle	135
4.1.1 Lewis Lung Carcinoma 1-Lungentumormodell.....	136
4.1.2 K-ras ^{LA2} -Lungentumormodell.....	138
4.1.3 SP-C-c-raf-1-BxB-23-Lungentumormodell	139
4.2 Auswirkung der Lungentumoren auf die Hämodynamik	140
4.3 Auswirkung der Lungentumoren auf die kardiale Funktion	143
4.4 Auswirkung der Lungentumoren auf die Blutoxygenierung und den Hämatokrit.....	150
4.5 Auswirkung der Lungentumoren auf die Gefäßmorphometrie	153
4.6 Mögliche beteiligte Mechanismen	157
4.7 Klinische Bedeutung und Ausblick	164
5 Zusammenfassung	167
6 Summary	169
7 Literaturverzeichnis.....	171
8 Danksagung	188